

FARH * B05 33-106263/16 *DE 3633-496-A
 Preparations for hypertension treatment - contg. combination of an
 ACE inhibitor .g. Ramipril and a calcium antagonist e.g. Felodipin
 HOECHST AG 02.10.88-DE-633496

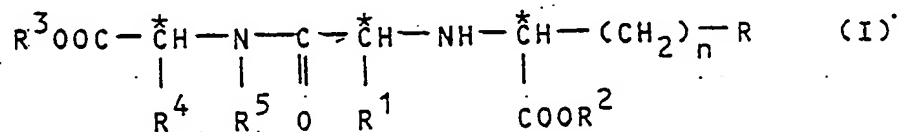
(B03) (14.04.88) A61k-31/47 A61k-37/02 A61k-45/06
 02.10.88 as 633496 (280KM)

Pharmaceutical prepn. contain (1) an angiotensin converting enzyme (NCE) inhibitor of formula (I) or a physiologically tolerable salt thereof and (2) a calcium antagonist or a physiologically tolerable salt thereof are new. In (I), N = 1 or 2; R = H, an opt. subst. 1-8C aliphatic, 3-9C alicyclic, 6-12C aromatic, 7-14C araliphatic or 7-14C alicyclic-aliphatic residue, or a residue ORa or SRa; Ra = opt. subst. 1-4C aliphatic or 6-12C aromatic residue, or an opt. subst. heteroaromatic residue with 5-12 ring atoms; R1 = H, an opt. subst. 1-6C aliphatic, 3-9C alicyclic, 4-13C alicyclic-aliphatic, 6-12C aromatic or 7-16C araliphatic residue, an opt. subst. heteroaromatic residue with 5-12 ring atoms, or the side-chain (protected if necessary) of a naturally occurring alpha-amino acid; R2,R3 = H, or an opt. subst. 1-6C aliphatic, 3-9C alicyclic, 6-12C aromatic or 7-16C araliphatic residue; R4,R5 = (together with the atoms carrying them) heterocyclic bi- or tricyclic ring system with 5-15C-atoms.

(B) Also new are products contg. (1) an ACE inhibitor of formula (I) or a physiologically tolerable salt thereof and (2) a calcium antagonist or a physiologically tolerable salt thereof for simultaneous, separate or sequential application in the treatment of hypertension.

USE/ADVANTAGE - Treatment of hypertension. Since the two components affect different blood pressure regulation systems, their combined use gives an increased effect which enables each component to be used in a reduced dosage, thus reducing or avoiding side effects. (15pp Dwg.No.0/0)

C88-047738



3/6 WPIL - (C) Derwent

AN - 1988-106263 [16]
 TI - Preparations for hypertension treatment - contg. combination of an ACE inhibitor e.g. Ramipril and a calcium antagonist e.g. Felodipin
 PA - (FARH) HOECHST AG
 PN - DE3633496 A 19880414 DW1988-16 15p *
 AP: 1986DE-3633496 19861002
 EP-265685 A 19880504 DW1988-18 Ger
 AP: 1987EP-0114164 19870929
 DSR: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE
 - AU8779280 A 19880414 DW1988-23
 - JP63096136 A 19880427 DW1988-23
 AP: 1987JP-0249099 19871001
 - NO8704141 A 19880502 DW1988-23
 - ZA8707385 A 19880411 DW1988-26
 AP: 1987ZA-0007385 19871001
 - DK8705164 A 19880403 DW1988-27
 - FI8704281 A 19880403 DW1988-27
 - PT--85843 A 19881130 DW1989-05
 - HUT047030 T 19890130 DW1989-12
 - DD-272035 A 19890927 DW1990-10
 - US5098910 A 19920324 DW1992-15 12p
 AP: 1989US-0358427 19890530
 - EP-265685 B1 19920729 DW1992-31 A61K-037/64 Ger 19p
 AP: 1987EP-0114164 19870929
 DSR: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE
 - DE3780753 G 19920903 DW1992-37 A61K-037/64
 FD: Based on EP-265685
 AP: 1987DE-3780753 19870929; 1987EP-0114164 19870929
 - IL--84054 A 19930131 DW1993-11 A61K-031/395
 AP: 1987IL-0084054 19871001
 - CA1317545 C 19930511 DW1993-24 A61K-037/64
 AP: 1987CA-0548356 19871001
 - ES2043626 T3 19940101 DW1994-05 A61K-037/64
 FD: Based on EP-265685
 AP: 1987EP-0114164 19870929
 - DK-167904 B 19940103 DW1994-06 A61K-037/64
 FD: Previous Publ. DK8705164
 AP: 1987DK-0005164 19871001
 - NO-175621 B 19940801 DW1994-30 A61K-037/64
 FD: Previous Publ. NO8704141
 AP: 1987NO-0004141 19871001
 US5500434 A 19960319 DW1996-17 A61K-031/44 7p
 FD: Div ex US5098910
 AP: 1987US-0102660 19870930; 1989US-0358427 19890530; 1991US-0811149 19911220; 1994US-0225762 19940411
 - AT8702600 A 19970215 DW1997-13 A61K-038/05
 AP: 1987AT-0002600 19871008
 - AT-402894 B 19970815 DW1997-38 A61K-038/05
 FD: Previous Publ. AT8702600
 AP: 1987AT-0002600 19871008
 - US5721244 A 19980224 DW1998-15 A61K-031/44 12p
 FD: Div ex US5098910; Cont. of US5500434
 AP: 1987US-0102660 19870930; 1989US-0358427 19890530; 1991US-0811149 19911220; 1994US-0225762 19940411; 1995US-0483961 19950607
 - BR1100343 A3 19980414 DW1998-21 A61K-038/55
 AP: 1997BR-1100343 19970425
 - PH--27712 A 19931006 DW1998-23 A61K-045/06
 AP: 1987PH-0035870 19870930
 - JE2752043 B2 19980518 DW1998-25 A61K-031/40 13p
 FD: Previous Publ. JP63096136
 AP: 1987JP-0249099 19871001
 - JP10182456 A 19980707 DW1998-37 A61K-031/40 11p
 AP: 1987JP-0249099 19871001; 1997JP-0313850 19871001
 - KR9705838 B1 19970421 DW1999-39 A61K-038/55
 AP: 1987KR-0011035 19871002
 - JP3003995 B2 20000131 DW2000-10 A61K-031/403 10p

①9 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift

⑪ DE 3633496 A1

⑳ Aktenzeichen: P 36 33 496.0

㉑ Anmeldetag: 2. 10. 86

㉒ Offenlegungstag: 14. 4. 88

⑤ Int. Cl. 4:

A 61 K 45/06

A 61 K 37/02

A 61 K 31/47

A 61 K 31/395

A 61 K 31/40

A 61 K 31/44

A 61 K 31/54

Behördeneigentum

DE 3633496 A1

㉓ Anmelder:

Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

㉔ Erfinder:

Becker, Reinhard, Dr., 6200 Wiesbaden, DE;
Henning, Rainer, Dr., 6234 Hattersheim, DE; Rüger,
Wolfgang, Dr., 6233 Kelkheim, DE; Teetz, Volker, Dr.,
6238 Hofheim, DE; Urbach, Hansjörg, Dr., 6242
Kronberg, DE

⑤4 Kombination von Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern mit Calciumantagonisten sowie deren Verwendung in Arzneimitteln

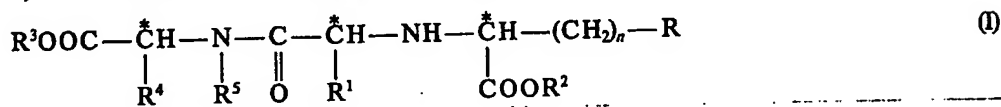
Die Erfindung betrifft Kombinationen von Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern mit Calciumantagonisten, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Heilmittel.

DE 3633496 A1

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend

a) einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) der Formel I



in welcher

n = 1 oder 2 ist,
 R = Wasserstoff,

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1–8 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3–9 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6–12 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7–14 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 7–14 C-Atomen,
 einen Rest OR^a oder SR^a , worin

R^a für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1–4 C-Atomen, für einen
 gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6–12 C-Atomen
 oder einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest mit 5–12 Ringatomen
 steht,

R^1 Wasserstoff,
 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1–6 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3–9 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4–13 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6–12 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7–16 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest mit 5–12 Ringatomen oder
 die erforderlichenfalls geschützte Seitenkette einer natürlichen vorkommenden α -Amino-
 säure bedeuten,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1–6 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3–9 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6–12 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7–16 C-Atomen bedeuten
 und

R^4 und R^5 zusammen mit den sie tragenden Atomen ein heterocyclisches bi- oder tricyclisches Rings-
 system mit 5 bis 15 C-Atomen bilden
 oder dessen physiologisch verträgliches Salz und

b) einen Calciumantagonisten oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, in welcher im ACE-Hemmer der Formel I

R^4 und R^5 zusammen mit den diese tragenden Atomen ein Ringsystem aus der Reihe
 Tetrahydroisochinolin; Decahydroisochinolin; Octahydroindol; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol; 2-Azaspi-
 ro[4.5]decan; 2-Azaspiro[4.4]nonan; Spiro[bicyclo-[2.2.1]heptan-2,3'-pyrrolidin]; Spiro[bicyclo[2.2.2]-oc-
 tan-2,3'-pyrrolidin]; 2-Azatricyclo[4.3.0,1^{6,9}]decan; Decahydrocyclohepta[b]pyrrol; Octahydroisindol; Oc-
 tahydrocyclopenta[c]pyrrol; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol; 2-Azabicyclo[3.1.0]-hexan und Hexahydrocyclo-
 penta-[b]pyrrol,
 die alle gegebenenfalls substituiert sein können bilden.

3. Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, in welcher im ACE-Hemmer der Formel I

n = 1 oder 2 ist
 R Wasserstoff,

Alkyl mit 1–8 C-Atomen,
 Alkenyl mit 2–6 C-Atomen,

Cycloalkyl mit 3–9 C-Atomen,

Aryl mit 6–12 C-Atomen, das durch (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy- Hydroxy, Halogen,
 Nitro, Amino, Aminomethyl, (C_1-C_4) -Alkylamino, Di- (C_1-C_4) -alkylamino, (C_1-C_4) -Alkanoy-
 lamino, Methylendioxy, Cyano und/oder Sulfamoyl,
 mono-, di- oder trisubstituiert sein kann,

Alkoxy mit 1–4 C-Atomen,

Aryloxy mit 6–12 C-Atomen, das wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,
 mono- bzw. bicyclisches Heteroaryloxy mit 5–7 bzw. 8–10 Ringatomen, wovon 1 bis 2
 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoff darstellen,

	das wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,	
	Amino-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₁ -C ₄)-Alkanoylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₇ -C ₁₃)-Aroylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₁ -C ₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	5
	(C ₆ -C ₁₂)-Aryl-(C ₁ -C ₄)-alkoxycarbonylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₆ -C ₁₂)-Aryl-(C ₁ -C ₄)-alkylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₁ -C ₄)-Alkylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	Di-(C ₁ -C ₄)-alkylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	Guanidino-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	10
	Imidazolyl, Indolyl,	
	(C ₁ -C ₄)-Alkylthio,	
	(C ₁ -C ₄)-Alkylthio-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₆ -C ₁₂)-Arylthio-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben, substituiert sein kann,	15
	(C ₆ -C ₁₂)-Aryl-(C ₁ -C ₄)-alkylthio, das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,	
	Carboxy-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	Carboxy, Carbamoyl,	
	Carbamoyl-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	20
	(C ₁ -C ₄)-Alkoxy-carbonyl-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₆ -C ₁₂)-Aryloxy-(C ₁ -C ₄)-alkyl, das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann oder	
	(C ₆ -C ₁₂)-Aryl-(C ₁ -C ₄)-alkoxy, das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,	25
R ¹	Wasserstoff,	
	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,	
	Alkenyl mit 2-6 C-Atomen,	
	Alkynyl mit 2-6 C-Atomen,	
	Cycloalkyl mit 3-9 C-Atomen,	30
	Cycloalkenyl mit 5-9 C-Atomen	
	(C ₃ -C ₉)-Cycloalkyl-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₅ -C ₉)-Cycloalkenyl-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	gegebenenfalls teilhydriertes Aryl mit 6-12 C-Atomen, das wie oben bei R beschrieben substituiert sein kann,	35
	(C ₆ -C ₁₂)-Aryl-(C ₁ -C ₄)-alkyl oder (C ₇ -C ₁₃)-Aroyl-(C ₁ oder C ₂)-alkyl die beide wie das vorstehende Aryl substituiert sein können,	
	mono- bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes Heteroaryl mit 5-7 bzw. 8-10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, das wie vorstehende Aryl substituiert sein kann oder	40
	die gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure	
	R ¹ -CH(NH ₂)-COOH	
R ² und R ³	bedeuten,	45
	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,	
	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,	
	Alkyenyl mit 2-6 C-Atomen,	
	Di-(C ₁ -C ₄)-alkylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₁ -C ₅)-Alkanoyloxy-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	50
	(C ₁ -C ₆)-Alkoxy-carbonyloxy-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₇ -C ₁₃)-Aroyloxy-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	(C ₆ -C ₁₂)-Aryloxycarbonyloxy-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	
	Aryl mit 6-12 C-Atomen,	
	(C ₆ -C ₁₂)-Aryl-(C ₁ -C ₄)-alkyl,	55
	(C ₃ -C ₉)-Cycloalkyl oder	
	(C ₃ -C ₉)-Cycloalkyl-(C ₁ -C ₄)-alkyl	
R ⁴ und R ⁵	bedeuten und	
	die im Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung haben.	60
4. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1-3, in welcher im ACE-Hemmer der Formel I		
n	= 1 oder 2 ist,	
R	(C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₂ -C ₆)-Alkenyl, (C ₃ -C ₉)-Cycloalkyl, Amino-(C ₁ -C ₄)-alkyl, (C ₂ -C ₅)-Acylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl, (C ₇ -C ₁₃)-Aroylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl, (C ₁ -C ₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl, (C ₆ -C ₁₂)-Aryl-(C ₁ -C ₄)-alkoxycarbonylamino-(C ₁ -C ₄)-alkyl, (C ₆ -C ₁₂)-Aryl,	65
	das durch (C ₁ -C ₄)-Alkyl, (C ₁ -C ₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C ₁ -C ₄)-Alkylamino, Di-(C ₁ -C ₄)-alkylamino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder tri-substituiert sein	

kann, oder 3-Indolyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Cyclohexyl, tert. Butoxycarbonylamino-(C₁—C₄)-alkyl, Benzoyloxycarbonylamino-(C₁—C₄)-alkyl oder Phenyl, das durch Phenyl, (C₁—C₂)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, (C₁—C₄)-Alkylamino-, Di-(C₁—C₄)-alkylamino, Nitro und/oder Methylendioxy mono- oder disubstituiert oder im Falle von Methoxy, trisubstituiert sein kann, bedeutet.

R¹ Wasserstoff oder (C₁—C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, (C₁—C₆)-Acylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann, (C₂—C₆)-Alkenyl, (C₃—C₉)-Cycloalkyl, (C₅—C₉)-Cycloalkenyl, (C₃—C₇)-Cycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl, (C₆—C₁₂)-Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, (C₆—C₁₂)-Aryl-(C₁ bis C₄)-alkyl oder (C₇—C₁₃)-Aroyl-(C₁—C₂)-alkyl, die beide wie vorstehend definiert im Arylrest substituiert sein können, ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatome, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden, gegebenenfalls geschützten α -Aminosäure, insbesondere aber Wasserstoff, (C₁—C₃)-Alkyl, (C₂ oder C₃)-Alkenyl, die gegebenenfalls geschützte Seitenkette von Lysin, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Ethoxybenzyl, Phenethyl, 4-Amino-butyl oder Benzoylmethyl bedeutet, gleiche oder verschiedene Reste Wasserstoff, (C₁—C₆)-Alkyl, (C₂—C₆)-Alkenyl oder (C₆—C₁₂)-Aryl-(C₁—C₄)-alkyl, insbesondere aber Wasserstoff, (C₁—C₄)-Alkyl oder Benzyl bedeuten und

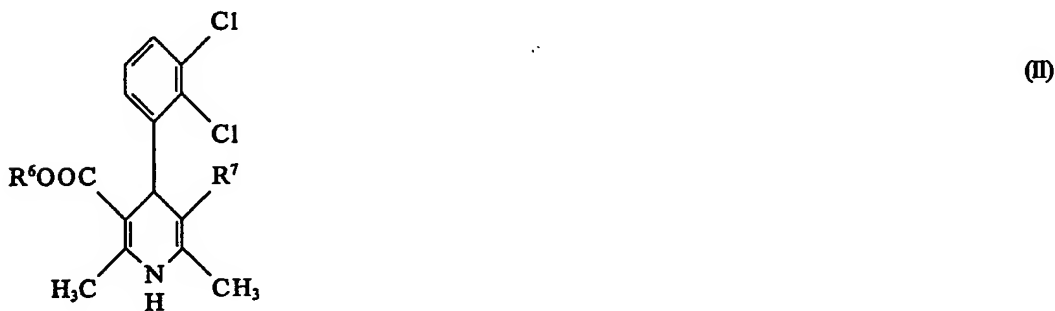
R⁴ und R⁵ die im Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung haben.

5. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—4, enthaltend 2[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure oder deren physiologisch verträgliches Salz.

6. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—4, enthaltend 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl-(2S,3aR,7aS)-octahydro[1H]indol-2-carbonsäure oder deren physiologisch verträgliches Salz.

7. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—4, enthaltend 2-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-S-carbonsäure oder deren physiologisch verträgliches Salz.

8. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—7, enthaltend einen Calciumantagonisten der Formel II

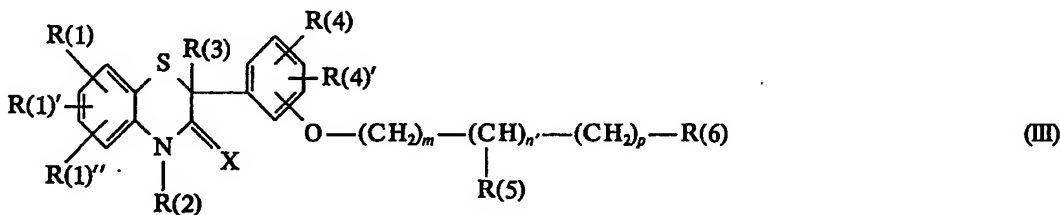


in welcher

R⁶ Methyl, Ethyl oder Isopropyl und
R⁷ Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder 1,2,4-Oxadiazol-3-yl bedeuten,

oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

9. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—7, enthaltend einen Calciumantagonisten der Formel III



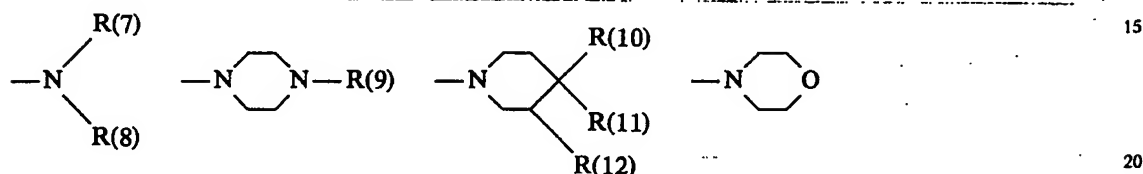
und in welcher

R(1), R(1')
und **R(1'')**

R(2)

gleich oder verschieden und voneinander unabhängig sind und Wasserstoff, (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₃)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxy, Acetamido oder Amino, Wasserstoff, (C₁—C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₃—C₁₀)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₃)-Alkoxy, Halogen, (C₁—C₂)-Alkylendioxy oder Nitro sub-

- stituiert sein kann, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, w bei der Phenylring durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, Halogen, (C₁-C₂)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert sein kann, (C₄-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, C₄-C₈-Cycloalkyl,
- R(3) Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₃-C₁₀)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, Halogen, (C₁-C₂)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert sein kann, (C₄-C₈)-Cycloalkyl, (C₄-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, 5
- R(4) und R(4)' gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxy, Acetamido oder Amino, 10
- R(5) Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl,
- R(6) eine Teilstruktur aus der folgenden Gruppe,



worin

- R(7) und R(8) gleich oder verschieden voneinander unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₄-C₈)-Cycloalkyl, (C₄-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, Pyridyl-(C₁-C₄)-alkyl, 25
- R(9) Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, Pyridyl, Pyrimidinyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkonoyl, Benzoyl, wobei der Phenylrest jeweils durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, 30
- R(10) Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, Phenyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, 40
- R(11) Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder zusammen mit R(12) eine Bindung, und R(12) Wasserstoff oder zusammen mit R(11) eine Bindung bedeuten;

in welcher Formel I weiterhin

m 1,2,3 oder 4,

n' 0 oder 1,

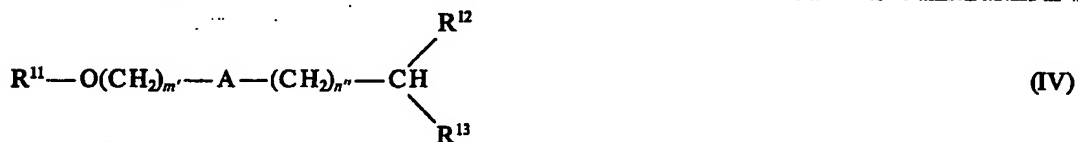
p 0, 1, 2, 3 oder 4 und

X Sauerstoff oder zwei Wasserstoffatome

bedeuten,

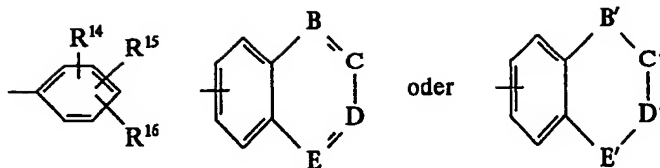
oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

10. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1-7, enthaltend einen Calciumantagonisten der Formel IV



in welcher bedeuten:

R¹¹ (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, (C₅-C₈)-Cycloalkenyl,

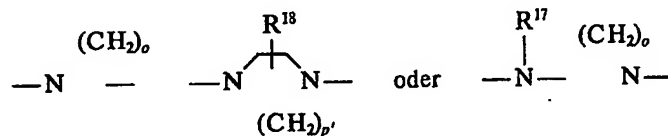


worin

R^{14} , R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkylthio, F, Cl, Br, J, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Formyl, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) -Acyl, Carbamoyl, N,N-Mono- oder Di- (C_1-C_6) -Alkylcarbamoyl, Sulfo, (C_1-C_6) -Alkoxy-sulfonyl, Sulfamoyl, N-Mono- oder N,N-Di- (C_1-C_6) -Alkylsulfamoyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfinyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Amino, unsubstituiert oder substituiert mit ein oder zwei gleich- oder verschiedenartigen (C_1-C_6) -Alkyl-, (C_1-C_6) -Acyl- oder Aryl-, vorzugsweise Phenylgruppen,

B, C, D und E gleich oder verschieden unabhängig voneinander Methin oder Stickstoff, B' , C' , D' und E' gleich oder verschieden unabhängig voneinander Methylen, Carbonyl, Imino, unsubstituiert oder am Stickstoff substituiert durch (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Acyl oder Aryl-, vorzugsweise Phenyl,

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden unabhängig voneinander Phenyl, Phenyl- (C_1-C_4) -alkyl, wobei der Phenylring jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl-, (C_1-C_4) -Alkoxy, F, Cl, Br, J, Cyano, Nitro oder Trifluormethyl substituiert ist,



worin

R^{17} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Aryl, vorzugsweise Phenyl, R^{18} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Formyl, (C_1-C_6) -Acyl, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di- (C_1-C_6) -Alkylcarbamoyl,

o 3, 4, 5, 6 oder 7,

p' 2 oder 3

bedeuten;

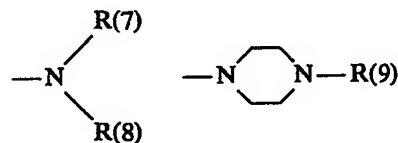
m' 2, 3 oder 4,

n'' 1, 2, 3 oder 4,

oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

11. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1–7 oder 9, enthaltend einen Calciumantagonisten der Formel III, in welcher

R(2) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Phenyl,
R(3) Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec. Butyl, Isobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,
R(4) Wasserstoff, Methoxy, Methyl oder Chlor,
R(6) eine Teilstruktur aus der folgenden Gruppe



R(7) Methyl,

R(8) wie oben angegeben definiert ist,

R(9) Phenyl- (C_1-C_4) -alkyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C_1-C_2) -Alkoxy, (C_1-C_2) -Alkylendioxy oder Hydroxy substituiert sein kann,

m 3

p 0 oder 1

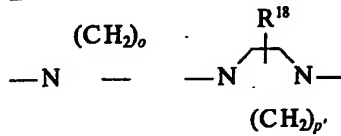
sind,

wobei die übrigen R ste und n' wie im Anspruch 9 definiert sind,

oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

12. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1–7 oder 10, enthaltend einen Calciumantagonisten der Formel IV, in welcher

- R¹¹ Cyclohexyl, Phenyl, das unsubstituiert oder durch Methyl, tert. Butyl, Methoxy, Fluor, Nitro, Cyano oder Trifluormethyl substituiert ist, Naphthyl, Chinolinyln oder Isochinolinyln,
 R¹² und R¹³ gleich oder verschieden unabhängig voneinander Phenyl, das unsubstituiert oder durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist,
 A ein Amin



- worin
 R¹⁸ Wasserstoff,
 o 5,
 p' 2,
 bedeuten;
 m' 2,
 n'' 3

bedeuten,

und die übrigen Reste wie im Anspruch 10 definiert sind, oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

13. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—8, enthaltend 4-(2,3-Dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-methoxycarbonyl-5-ethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

14. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—8, enthaltend 4-(2,3-Dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-isopropoxy-carbonyl-1,4-dihydropyridin oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

15. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—7, 9 oder 11, enthaltend R-(+)-3,4-Dihydro-2-isopropyl-4-methyl-2-[2-[4-[2-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl]piperazinyl]butoxy]phenyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-on oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

16. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—7, 10 oder 12, enthaltend 1-[2-(4-Trifluormethyl)-phenoxy]ethyl-4-[4-bis-(4-fluor-phenyl)-butyl]-piperazin oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

17. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—4, enthaltend

Ramipril + Felodipin oder

Ramipril + 4-(2,3-Dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-isopropoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin oder

Ramipril + R-(+)-3,4-Dihydro-2-isopropyl-4-methyl-2-[2-[4-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl]piperazinyl]butoxy]phenyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-on oder

Ramipril + 1-[2-(4-Trifluormethyl)-phenoxy]ethyl-4-[4-bis(4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin oder

Trandolapril + Felodipin oder

Trandolapril + 4-(2,3-Dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-isopropoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin oder

Trandolapril + R-(+)-3,4-Dihydro-2-isopropyl-4-methyl-2-[2-[4-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl]piperazinyl]butoxy]phenyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-on oder

Trandolapril + 1-[2-(4-Trifluormethyl)-phenoxy]ethyl-4-[4-bis(4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin oder

Quinapril + Felodipin oder

Quinapril + 4-(2,3-Dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-isopropoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin oder

Quinapril + R-(+)-3,4-Dihydro-2-isopropyl-4-methyl-2-[2-[4-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl]piperazinyl]butoxy]phenyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-on oder

Quinapril + 1-[2-(4-Trifluormethyl)-phenoxy]ethyl-4-[4-bis(4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin oder

sowie jeweils die physiologisch verträglichen Salze der genannten Einzelkomponenten, soweit diese Salze bilden.

18. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—17, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) einen ACE-Hemmer oder dessen physiologisch verträgliches Salz und
 b) einen Calciumantagonisten oder dessen physiologisch verträgliches Salz

zusammen mit einem physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren Hilfs- oder Zusatzstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

19. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1—17 zur Anwendung als Heilmittel bei der Behandlung des Bluthochdruckes.

20. Erzeugnis, enthaltend

- a) einen ACE-Hemmer der Formel I gemäß Anspruch 1 oder dessen physiologisch verträgliches Salz und
 b) einen Calciumantagonisten oder dessen physiologisch verträgliches Salz

als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Behandlung des Bluthochdrucks.

21. Erzeugnis gemäß Anspruch 20, in welchem die Komponenten wie in einem oder mehreren der Ansprüche 1—17 definiert sind.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination von Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmer) mit Calciumantagonisten sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere in blutdrucksenkenden Arzneimitteln.

ACE-Hemmer sind Verbindungen, die die Umwandlung von Angiotensin I in das pressorisch wirksame Angiotensin II verhindern. Solche Verbindungen sind beispielsweise in den folgenden Patentanmeldungen oder Patenten beschrieben:

US-PS 43 50 633, 43 44 949, 42 94 832, 43 50 704, EP-A 50 800, 31 741, 51 020, 49 658, 49 605, 29 488, 46 953, 52 870.

Sie sind weiter Gegenstand der deutschen Patentanmeldungen

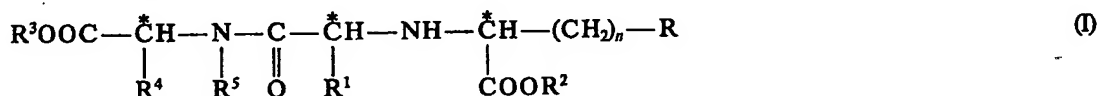
P 32 26 768.1, P 31 51 690.4, P 32 10 496.0, P 32 11 397.8, P 32 11 676.4, P 32 27 055.0, P 32 42 151.6, P 32 46 503.3, P 32 46 757.5.

Ihre blutdrucksenkende Wirkung ist gut dokumentiert. Calciumantagonisten sind solche Verbindungen, die den Einstrom von Calcium-Ionen in Zellen, insbesondere glatte Muskelzellen beeinflussen. Solche Verbindungen sowie ihre blutdrucksenkende Wirkung sind in einer Vielzahl von Publikation und Patentanmeldungen niedergelegt.

Da beide Substanzgruppen in verschiedene Blutdruckregulationssysteme eingreifen, wird bei einer kombinierten Anwendung der Effekt des einen Kombinationspartners durch den jeweiligen anderen Partner gesteigert. Dies führt bei einer kombinierten Anwendung zu einer Verringerung der Dosis der jeweiligen Kombinationspartner, verglichen mit der Einzelanwendung. Dadurch kann das Auftreten der für die beiden Substanzklassen bekannten Nebenwirkungen verringert bzw. vermieden werden.

Kombinationen von Enalapril mit Calciumantagonisten aus der Strukturklasse der Dihydropyridine sind in der EP-A-1 80 785 beschrieben.

Als ACE-Hemmer kommen die folgenden Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch verträglichen Salze in Betracht:



in welcher

n = 1 oder 2 ist,

R = Wasserstoff,

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1—8 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3—9 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6—12 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7—14 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 7—14 C-Atomen,

einen Rest OR^a oder SR^a , worin

R^a für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1—4 C-Atomen, für einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6—12 C-Atomen

oder einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest mit 5—12 Ringatomen steht,

R^1 Wasserstoff,

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1—6 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3—9 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4—13 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6—12 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7—16 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest mit 5—12 Ringatomen oder die erforderlichenfalls geschützte Seitenkette einer natürlichen vorkommenden α -Aminosäure bedeuten,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1—6 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3—9 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6—12 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7—16 C-Atomen bedeuten und

R^4 und R^5 zusammen mit den sie tragenden Atomen ein heterocyclisches bi- oder tricyclisches Ringsystem mit 5 bis 15 C-Atomen bilden

Als solche Ringsysteme kommen insbesondere jene aus der folgenden Gruppe in Betracht:

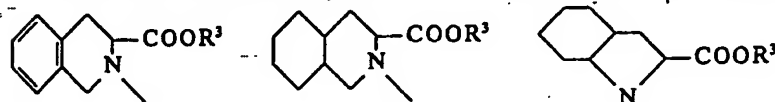
65 Tetrahydroisochinolin (A); Decahydroisochinolin (B); Octahydroindol (C); Octahydrocyclopenta[b]pyrrol (D); 2-Azaspiro[4.5]decan (E); 2-Azaspiro[4.4]nona (F); Spiro[bicyclo[2.2.1]heptan-2,3'-pyrrolidin] (G); Spiro-[(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3'-pyrrolidin] (I); 2-Azatricyclo[4.3.0,1^{ab}]decan (I); Decahydrocyclohepta[b]pyrrol (J); Octahydroisindol (K); Octahydrocyclopenta[c]pyrrol (L); 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol (M); 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan

(N); Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol (O);

die alle gegebenenfalls substituiert sein können. Bevorzugt sind jedoch die unsubstituierten Systeme.

Bei den Verbindungen, die mehrere chiral Atome besitzen, kommen alle möglichen Diastereomere als Racemate oder Enantiomere, oder Gemische verschiedener Diastereomere in Betracht.

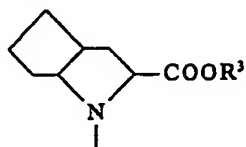
Die in Betracht kommenden cyclischen Aminosäureester weisen die folgenden Strukturformeln auf.



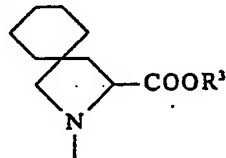
(A)

(B)

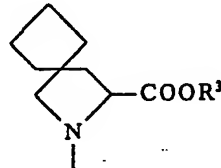
(C)



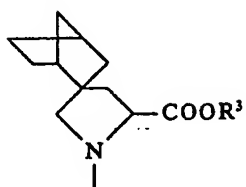
(D)



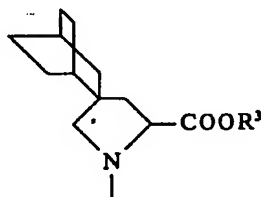
(E)



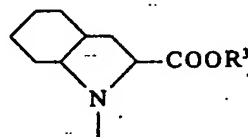
(F)



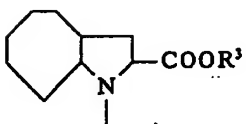
(G)



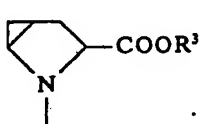
(H)



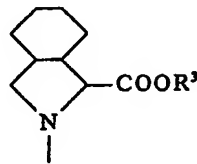
(I)



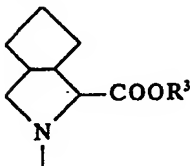
(J)



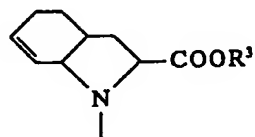
(K)



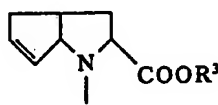
(L)



(M)



(N)



(O)

Besonders bevorzugt sind ACE-Hemmer der Formel I, in der

- n = 1 oder 2 ist
 R Wasserstoff,
 Alkyl mit 1–8 C-Atomen,
 Alkenyl mit 2–6 C-Atomen,
 Cycloalkyl mit 3–9 C-Atomen,
 Aryl mit 6–12 C-Atomen, das durch (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy-, Hydroxy, Halogen, Nitro,
 Amino, Aminomethyl, (C₁–C₄)-Alkylamino, Di-(C₁–C₄)-alkylamino, (C₁–C₄)-Alkanoylamino, Me-
 thylendioxy, Cyano und/oder Sulfamoyl,
 nono-, di- oder trisubstituiert sein kann,
 Alkoxy mit 1–4 C-Atomen,
 Aryloxy mit 6–12 C-Atomen, das wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,
 mono- bzw. bicyclisches Heteroaryloxy mit 5–7 bzw. 8–10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome
 Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoff darstellen, das wie oben bei
 Aryl beschrieben substituiert sein kann,
 Amin -(C₁–C₄)-alkyl,
 (C₁–C₄)-Alkanoylamino -(C₁–C₄)-alkyl,
 (C₇–C₁₃)-Aroylamino-(C₁–C₄)-alkyl,
 (C₁–C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁–C₄)-alkyl,
 (C₆–C₁₂)-Aryl-(C₁–C₄)-alkoxycarbonylamino-(C₁–C₄)-alkyl,
 (C₆–C₁₂)-Aryl-(C₁–C₄)-alkylamino-(C₁–C₄)-alkyl,
 (C₁–C₄)-Alkylamino-(C₁–C₄)-alkyl,

- Di-(C₁—C₄)-alkylamino-(C₁—C₄)-alkyl,
 Guanidino-(C₁—C₄)-alkyl,
 Imidazolyl, Indolyl,
 (C₁—C₄)-Alkylthio,
 (C₁—C₄)-Alkylthio-(C₁—C₄)-alkyl,
 (C₆—C₁₂)-Arylthio-(C₁—C₄)-alkyl,
 das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben, substituiert sein kann,
 (C₆—C₁₂)-Aryl-(C₁—C₄)-alkylthio, das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,
 Carboxy-(C₁—C₄)-alkyl,
 Carboxy, Carbamoyl,
 Carbamoyl-(C₁—C₄)-alkyl,
 (C₁—C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁—C₄)-alkyl,
 (C₆—C₁₂)-Aryloxy-(C₁—C₄)-alkyl, das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann oder
 (C₆—C₁₂)-Aryl-(C₁—C₄)-alkoxy, das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,
 R¹ Wasserstoff,
 Alkyl mit 1—6 C-Atomen,
 Alkenyl mit 2—6 C-Atomen,
 Alkynyl mit 2—6 C-Atomen,
 Cycloalkyl mit 3—9 C-Atomen,
 Cycloalkenyl mit 5—9 C-Atomen
 (C₃—C₉)-Cycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl,
 (C₅—C₉)-Cycloalkenyl-(C₁—C₄)-alkyl,
 gegebenenfalls teilhydriertes Aryl mit 6—12 C-Atomen, das wie oben bei R beschrieben substituiert sein kann,
 (C₆—C₁₂)-Aryl-(C₁—C₄)-alkyl oder (C₇—C₁₃)-Aroyl-(C₁ oder C₂)-alkyl die beide wie das vorstehende Aryl substituiert sein können,
 mono- bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes Heteroaryl mit 5—7 bzw. 8—10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, das wie vorstehende Aryl substituiert sein kann oder
 die gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α-Aminosäure
 R¹—CH(NH₂)—COOH
 bedeuten,
 R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
 Alkyl mit 1—6 C-Atomen,
 Alkenyl mit 2—6 C-Atomen,
 Di-(C₁—C₄)-alkylamino-(C₁—C₄)-alkyl,
 (C₁—C₅)-Alkanoyloxy-(C₁—C₄)-alkyl,
 (C₁—C₆)-Alkoxy-carbonyloxy-(C₁—C₄)-alkyl,
 (C₇—C₁₃)-Aroyloxy-(C₁—C₄)-alkyl,
 (C₆—C₁₂)-Aryloxy-carbonyloxy-(C₁—C₄)-alkyl,
 Aryl mit 6—12 C-Atomen,
 (C₆—C₁₂)-Aryl-(C₁—C₄)-alkyl,
 (C₃—C₉)-Cycloalkyl oder
 (C₃—C₉)-Cycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl
 bedeuten und
 R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben.
- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der
- n = 1 oder 2 ist,
 R (C₁—C₆)-Alkyl, (C₂—C₆)-Alkenyl, (C₃—C₉)-Cycloalkyl, Amino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₂—C₅)-Acylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₇—C₁₃)-Aroylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₆—C₁₂)-Aryl-(C₁—C₄)-alkoxy-carbonylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₆—C₁₂)-Aryl, das durch (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C₁—C₄)-Alkylamino, Di-(C₁—C₄)-alkylamino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder tri-substituiert sein kann, oder 3-Indolyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Cyclohexyl, tert. Butoxycarbonylamino-(C₁—C₄)-alkyl, Benzoyloxy-carbonylamino-(C₁—C₄)-alkyl oder Phenyl, das durch Phenyl, (C₁—C₂)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, (C₁—C₄)-Alkylamino-, Di-(C₁—C₄)-alkylamino, Nitro und/oder Methylendioxy mono- oder disubstituiert oder im Falle von n Methoxy, trisubstituiert sein kann, bedeutet.
 R¹ Wasserstoff oder (C₁—C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amin-, (C₁—C₆)-Acylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann, (C₂—C₆)-Alkenyl, (C₃—C₉)-Cycloalkyl, (C₅—C₉)-Cycloalkenyl, (C₃—C₇)-Cycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl, (C₆—C₁₂)-Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch

(C₁—C₄)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, (C₆—C₁₂)-Aryl-(C₁ bis C₄)-alkyl oder (C₇—C₁₃)-Aroyl-(C₁—C₂)-alkyl, die beide wie vorstehend definiert im Arylrest substituiert sein können, ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclus-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatome, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden, gegebenenfalls geschützten α -Aminosäure, insbesondere aber Wasserstoff, (C₁—C₃)-Alkyl, (C₂ oder C₃)-Alkenyl, die gegebenenfalls geschützte Seitenkette von Lysin, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Ethoxybenzyl, Phenethyl, 4-Amino-butyl oder Benzoylmethyl bedeutet,

R² und R³ gleiche oder verschiedene Reste Wasserstoff, (C₁—C₆)-Alkyl, (C₂—C₆)-Alkenyl oder (C₆—C₁₂)-Aryl-(C₁—C₄)-alkyl, insbesondere Wasserstoff, (C₁—C₄)-Alkyl oder Benzyl bedeuten und R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben.

Unter Aryl ist hier wie im folgenden vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl zu verstehen. Entsprechendes gilt für von Aryl abgeleitete Rest wie Aryloxy, Arylthio. Unter Aroyl wird insbesondere Benzoyl verstanden. Aliphatische Reste können geradkettig oder verzweigt sein.

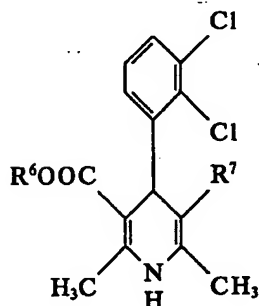
Unter einem mono- bzw. bicyclischen Heterocyclus-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel oder Sauerstoffatome und/oder wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, wird beispielsweise Thienyl, Benzo[b]thienyl, Furyl, Pyranlyl, Benzofuryl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indazolyl, Isoindolyl, Indolyl, Purinyl, Chinoliziny, Isochinoliny, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxaliny, Chinazolyl, Cinnoliny, Pteridinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl oder Isothiazolyl verstanden. Diese Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Natürlich vorkommende α -Aminosäuren sind z. B. in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. XV/1 und XV/2 beschrieben.

Falls R¹ für eine Seitenkette einer geschützten natürlich vorkommenden α -Aminosäure steht, wie z. B. geschütztes Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cys, Orn, Cit, Tyr, Trp, His oder Hyp, sind als Schutzgruppen in der Peptidchemie üblichen Gruppen bevorzugt (vgl. Houben-Weyl, Bd. XV/1 und XV/2). Im Falle, daß R¹ die geschützte Lysin-Seitenkette bedeutet, werden die bekannten Amino-Schutzgruppen, insbesondere aber Z, Boc oder (C₁—C₆)-Alkanoyl bevorzugt. Als O-Schutzgruppen für Tyrosin kommen bevorzugt (C₁—C₆)-Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl in Frage.

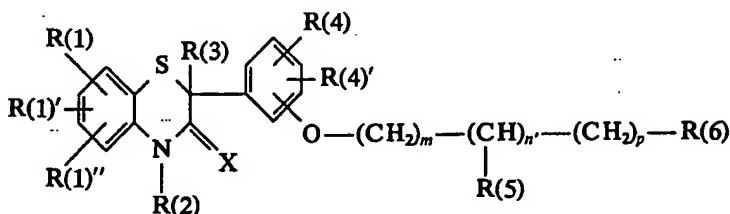
Insbesondere bevorzugt sind die Verbindungen 2-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure (Ramipril), 1-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-(2S,3aR,7aS)-octahydro[1H]indol-2-carbonsäure (Trandolapril) sowie 2-[N-(1-S-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin-3-S-carbonsäure (Quinapril).

Als Calciumantagonisten kommen die Verbindungen der Formel II



(II)

in Betracht, in welcher R⁶ Methyl, Ethyl oder Isopropyl und R⁷ Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder 1,2,4-Oxadiazol-3-yl bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze oder Verbindungen der Formel III



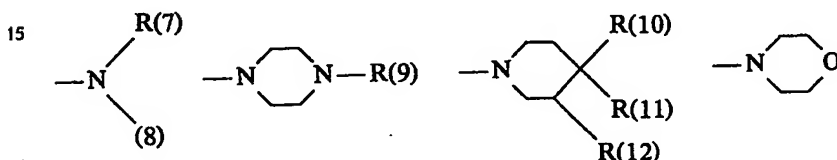
(III)

und in welcher

R(1), R(1)'
und R(1)''

gleich oder verschieden und voneinander unabhängig sind und Wasserstoff, (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₃)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxy, Acetamido oder Amino, Wasserstoff, (C₁—C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₃—C₁₀)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl, das gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe

- (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₃)-Alkoxy, Halogen, (C₁—C₂)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert sein kann, Phenyl-(C₁—C₄)-alkyl, wobei der Phenylring durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₃)-Alkoxy, Halogen, (C₁—C₂)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert sein kann, (C₄—C₈)-Cycloalkyl, (C₁—C₄)-alkyl, C₄—C₈-Cycloalkyl, Wasserstoff, (C₁—C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, (C₃—C₁₀)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl-(C₁—C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Substituenten der Gruppe (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₃)-Alkoxy, Halogen, (C₁—C₂)-Alkylendioxy oder Nitro substituiert sein kann, (C₄—C₈)-Cycloalkyl, (C₄—C₈)-Cycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl, R(4) und R(4)' gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₃)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxy, Acetamido oder Amino, R(5) Wasserstoff oder (C₁—C₃)-Alkyl, R(6) eine Teilstruktur aus der folgenden Gruppe,



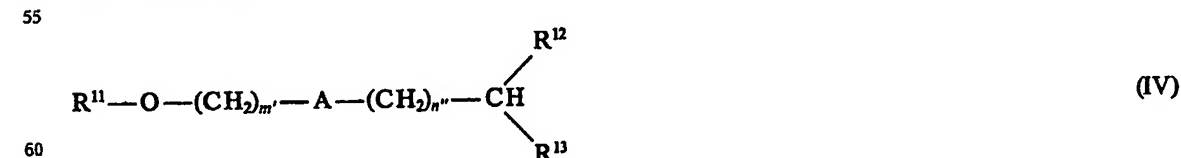
- worin R(7) und R(8) gleich oder verschieden voneinander unabhängig Wasserstoff, (C₁—C₁₀)-Alkyl, (C₄—C₈)-Cycloalkyl, (C₄—C₈)-Cycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl, Phenyl-(C₁—C₆)-alkyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, Pyridyl-(C₁—C₄)-alkyl, R(9) Wasserstoff, (C₁—C₁₀)-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, Phenyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, Phenyl-(C₁—C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, Pyridyl, Pyrimidinyl, (C₁—C₅)-Alkanoyl, Phenyl-(C₁—C₄)-alkonoyl, Benzoyl, wobei der Phenylrest jeweils durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, R(10) Wasserstoff, (C₁—C₁₀)-Alkyl, Phenyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, Phenyl-(C₁—C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₂)-Alkylendioxy, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, R(11) Wasserstoff, Hydroxy, (C₁—C₄)-Alkoxy oder zusammen mit R(12) eine Bindung, und R(12) Wasserstoff oder zusammen mit R(11) eine Bindung bedeuten;

in welcher Formel I weiterhin

- 45 m 1,2,3 oder 4,
 n' 0 oder 1,
 p 0, 1, 2, 3 oder 4 und
 X Sauerstoff oder zwei Wasserstoffatome

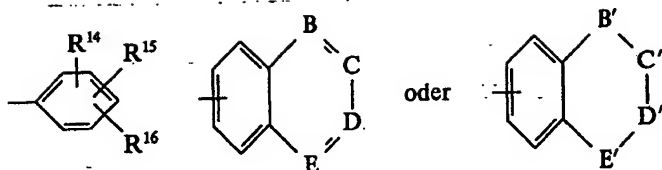
- 50 bedeuten,
 oder dessen physiologisch verträgliches Salz,

oder Verbindungen der Formel IV



in welcher bedeuten:

- 65 R^{11} (C₃—C₈)-Cycloalkyl, (C₂—C₈)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigt, (C₅—C₈)-Cycloalkenyl,



5

worin

R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₃–C₈)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₄)-Alkylthio, F, Cl, Br, J, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Formyl, Carboxyl, (C₁–C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁–C₆)-Acyl, Carbamoyl, N,N-Mono- oder Di-(C₁–C₆)-Alkylcarbamoyl, Sulfo, (C₁–C₆)-Alkoxy-sulfonyl, Sulfamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-(C₁–C₆)-Alkylsulfamoyl, (C₁–C₆)-Alkyl-sulfinyl, (C₁–C₆)-Alkylsulfonyl, Amino, unsubstituiert oder substituiert mit ein oder zwei gleich- oder verschiedenartigen (C₁–C₆)-Alkyl-, (C₁–C₆)-Acyl- oder Aryl-, vorzugsweise Phenylgruppen,

10

B, C, D und E gleich oder verschieden unabhängig voneinander Methin oder Stickstoff,

15

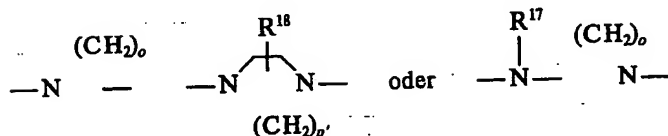
B', C', D' und E' gleich oder verschieden unabhängig voneinander Methylen, Carbonyl, Imino, unsubstituiert oder am Stickstoff substituiert durch (C₁–C₆)-Alkyl, (C₁–C₆)-Acyl oder Aryl-, vorzugsweise Phenyl,

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden unabhängig voneinander Phenyl, Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei der Phenylring jeweils unsubstituiert oder durch einen, zwei oder drei Substituenten aus der Gruppe (C₁–C₄)-Alkyl-, (C₁–C₄)-Alkoxy, F, Cl, Br, J, Cyano, Nitro oder Trifluormethyl substituiert ist,

20

A

ein Amin



25

worin

R¹⁷ Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, Aryl, vorzugsweise Phenyl,

R¹⁸ Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, Formyl, (C₁–C₆)-Acyl, Carboxyl, (C₁–C₆)-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-(C₁–C₆)-Alkylcarbamoyl,

35

o 3, 4, 5, 6 oder 7,

p' 2 oder 3

bedeuten;

m' 2, 3 oder 4,

n'' 1, 2, 3 oder 4,

40

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel III, wie vorstehend definiert, in denen

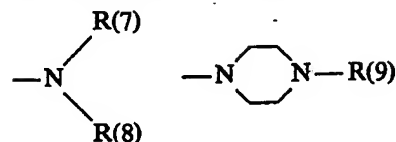
R(2) Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Phenyl,

45

R(3) Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec. Butyl, Isobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,

R(4) Wasserstoff, Methoxy, Methyl oder Chlor,

R(6) eine Teilstruktur aus der folgenden Gruppe



50

R(7) Methyl,

55

R(8) wie oben angegeben definiert ist,

R(9) Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei der Phenylrest durch einen, zwei oder drei Reste aus der Gruppe (C₁–C₂)-Alkoxy, (C₁–C₂)-Alkylendioxy oder Hydroxy substituiert sein kann,

m 3

60

p 0 oder 1 sind und deren physiologisch verträglichen

Salze,

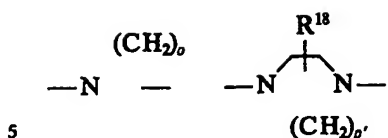
sowie Verbindungen der Formel IV, in denen

R¹¹ Cyclohexyl, Phenyl, das unsubstituiert oder durch Methyl, tert. Butyl, Methoxy, Fluor, Nitro, Cyano oder Trifluormethyl substituiert ist, Naphthyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl,

65

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden unabhängig voneinander Phenyl, das unsubstituiert oder durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist,

A ein Amin



worin
 R^{18} Wasserstoff,
 o 5,
 p' 2,
 bedeuten;
 m' 2,
 n'' 3

bedeuten,
 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.
 Insbesondere bevorzugt sind

4-(2,3-Dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-methoxycarbonyl-5-ethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin (Felodipin, Formel II);
 4-(2,3-Dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-isopropoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin (Formel II);
 $\text{R}(+)$ -3,4-Dihydro-2-isopropyl-4-methyl-2-[2-[4-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl]piperazinyl]butoxy]phenyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-on (Formel III);
 1-[2-(4-Trifluormethyl)-phenoxy]-ethyl-4-[4-bis-(4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin (Formel IV)

sowie deren physiologisch verträglichen Salze mit Säuren.
 Von ganz besonderem Interesse sind die folgenden Kombinationen:

Ramipril + Felodipin oder
 Ramipril + 4-(2,3-Dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-isopropoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin oder
 Ramipril + $\text{R}(+)$ -3,4-Dihydro-2-isopropyl-4-methyl-2-[2-[4-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl]piperazinyl]butoxy]phenyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-on oder
 Ramipril + 1-[2-(4-Trifluormethyl)-phenoxy]ethyl-4-[4-bis-(4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin oder
 Trandolapril + Felodipin oder
 Trandolapril + 4-(2,3-Dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-isopropoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin oder
 Trandolapril + $\text{R}(+)$ -3,4-Dihydro-2-isopropyl-4-methyl-2-[2-[4-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl]piperazinyl]butoxy]phenyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-on oder
 Trandolapril + 1-[2-(4-Trifluormethyl)-phenoxy]ethyl-4-[4-bis-(4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin oder
 Quinapril + Felodipin oder
 Quinapril + 4-(2,3-Dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-isopropoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin oder
 Quinapril + $\text{R}(+)$ -3,4-Dihydro-2-isopropyl-4-methyl-2-[2-[4-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl]piperazinyl]butoxy]phenyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-on oder
 Quinapril + 1-[2-(4-Trifluormethyl)-phenoxy]ethyl-4-[4-bis-(4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin

sowie jeweils die physiologisch verträglichen Salze der genannten Einzelkomponenten, sowie diese Salze bilden.

Die Erfindung betrifft auch ganz allgemein Erzeugnisse, die enthalten:

- einen ACE-Hemmer der Formel I oder dessen physiologisch verträgliches Salz und
- einen Calciumantagonisten oder dessen physiologisch verträgliches Salz

als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Behandlung des Bluthochdrucks.

Die Kombinationen werden hergestellt, indem man entweder die Einzelkomponenten als Pulver intensiv mischt, oder indem man die Einzelkomponenten in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise einem niederen Alkohol auflöst und das Lösungsmittel anschließend entfernt.

Wie oben erwähnt, können die erfindungsgemäßen Kombinationen in Arzneimitteln, besonders zur Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und coronarer Herzkrankheit verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen können oral oder parenteral in entsprechender pharmazeutischer Zubereitung verabreicht werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesiumkarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stär-

ke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche und tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträglichen Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren, oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel für die aktiven Kombinationen und die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als Salze der Verbindungen der Formel I bis IV kommen, je nach saurer oder basischer Natur dieser Verbindungen, Alkali- oder Erdalkalisalze oder Salze mit physiologisch verträglichen Aminen oder Salze mit anorganischen oder organischen Säuren wie z. B. HCl, HBr, H_2SO_4 , Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure in Frage.

Das folgende Beispiel dient zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne daß diese darauf beschränkt wäre:

Beispiel

Herstellung eines oralen Kombinationspräparats aus Ramipril und Felodipin

1000 Tabletten, die 2 mg Ramipril oder 6 mg Felodipin enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Ramipril	2 g	
Felodipin	6 g	25
Maisstärke	140 g	
Gelatine	7,5 g	
Mikrokristalline Cellulose	2,5 g	
Magnesiumstearat	2,5 g	30

Die beiden Wirkstoffe werden mit einer wäßrigen Gelatine-Lösung gemischt. Die Mischung wird getrocknet und zu einem Granulat vermahlen. Mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat werden mit dem Granulat vermischt. Das so hergestellte Granulat wird zu 1000 Tabletten verpreßt, wobei jede Tablette 2 mg Ramipril und 6 mg Felodipin enthält.